

氏 名	延 原 泰 行		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4734 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines (EGFR を分子標的とした甲状腺未分化癌治療効果の基礎的研究)		
論文審査委員	主査 教授 平 川 弘 聖	副査 教授 西 沢 良 記	
	副査 教授 石 河 修		

論 文 内 容 の 要 旨

甲状腺未分化癌において、増殖因子受容体 (EGFR: epidermal growth factor receptor) を分子標的とした治療の可能性について検討した。対象、方法としては、ヒト甲状腺未分化癌細胞株5株 (OCUT - 1, 2, ACT - 1, KTC - 1, TTA - 1) を用いEGFRのmRNA, タンパクの発現、EGFRを分子標的とするチロシンキナーゼ阻害剤gefitinib (“ Iressa ” , ZD1839) の効果について検討した。【結果】全細胞株において、EGFRの発現を認めたが、mRNAとタンパクの発現には相関は認めなかった。EGFR高発現の細胞株でも血清存在下での増殖抑制効果発現のためには、高濃度 (12.5 μ M) のgefitinibを必要とした。しかし、EGF (1ng/ml) の添加によって惹起された細胞増殖はgefitinib (100nM) の添加により完全に阻害され、Erk1, Erk2のリン酸化も抑制されており、ZD1839によるMAPキナーゼのリン酸化抑制を介した細胞増殖抑制を確認した。ヌードマウスに皮下に作成した腫瘍に対し、gefitinib 25mg/kg, 50mg/kgを経口投与し、腫瘍増殖の抑制、組織学的効果を確認した。【総括】甲状腺未分化癌に対して、EGFRを標的にした分子標的治療の可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

甲状腺未分化癌は治療抵抗性のものが多く手術をはじめとする集学的治療にも関わらず極めて予後不良であるため、新しい治療アプローチが模索されている。本論文では、甲状腺未分化癌細胞株において、上皮増殖因子受容体 (EGFR) の発現と、EGFRのチロシンキナーゼ阻害剤gefitinib (RESSA, ZD1839) を用いた細胞増殖抑制効果を検討し、分子標的治療の臨床応用への可能性について検討したものである。

本教室で樹立したOCUT-1, -2を含むヒト甲状腺未分化癌細胞株5株 (OCUT-1, OCUT-2, ACT-1, KTC - 1, TTA - 1) を用いて以下の検討を行った。1) EGFRのmRNAの発現をRT-PCR、タンパクの発現をFlowcytometryを用いて検討した。2) gefitinibの細胞増殖抑制効果を、MTTassayを用いて検討した。3) 無血清培養下で上皮増殖因子 (EGF) 単独の添加によるEGFR刺激と、薬剤による刺激の抑制を細胞増殖能の変化から検討した。4) EGFおよびgefitinib添加による細胞内シグナル伝達系に与える影響をWestern blotting法を用いて検討した。5) 実験動物に作成した移植腫瘍を用いて、in vivoでの抗腫瘍効果を検証した。それらの結果、1) 全細胞株において、EGFR mRNA およびタンパクの発現を認めた。2) gefitinibの細胞増殖抑制効果は、EGFR高発現の細胞株で強かったが、様々な増殖因子を含む血清添加の培養条件下では、効果発現には高濃度のgefitinibを必要とした。3) EGFによって惹起されたEGFR刺激による細胞増殖は、低濃度のgefitinibで有意に阻害された。4) EGFRを介する細胞増殖シグナルの下流に存在するErk1, Erk2のリン酸化は、gefitinib添加により強く抑制された。5) 移植腫瘍を作成

した担癌ヌードマウスに対し、gefitinibを28日間経口投与したところ、重篤な副作用の発現はなく、腫瘍の増殖抑制効果を認めた。組織学的にも腫瘍血管の退縮を伴う抗腫瘍効果を認めた。以上の抗腫瘍効果は、EGFR低発現の細胞株では認められなかった。以上の結果から、EGFR高発現の甲状腺未分化癌細胞株において、EGFRを標的とした分子標的治療の可能性が示された。

本論文は、甲状腺未分化癌に対して、EGFRを分子標的とした治療の可能性について基礎的な検討を行ったもので、今後の臨床応用により甲状腺未分化癌の新しい治療展開に寄与するものと考えられる。従って本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。